Aus dem Pathologisch-Anatomischen Institut
der Universität Erlangen (Direktor: Prof. Dr. E. Kirch)

STANFORD U
APR
11
LIBRARY

Zur Frage der primären Hämangioendotheliome der Leber.

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der Doktorwürde

der

hohen Medizinischen Fakultät

der Friedrich-Alexanders-Universität Erlangen

vorgelegt von

Karl Burger aus Regensburg

Tag der mündlichen Prüfung: 27. XI. 36.

Referent: Professor Dr. E. Kirch

Dekan: Geheimrat Professor Dr. Jamin

1937

Druck von Vitus Schäffer, Regensburg

Die seltenen Hämangioendotheliome im allgemeinen und die der Leber im besonderen stellen ein Kapitel der Geschwulstpathologie dar, das, wie überhaupt die Gesamtheit der geschwulstartigen Bildungen des Retikuloendothels, im Laufe der Zeit vielerlei Anschauungen unterworfen war, bis Bernhard Fischer-Wasels (7) das Wesen der Leber-Hämangioendotheliome zu klären vermochte. Er berichtete 1908 auf der Naturforscherversammlung in Köln über einen derartigen Fall und beschrieb ihn dann 1913 ausführlich.

Vorher war bereits eine Reihe von Tumoren dieser Art beschrieben worden, die den verschiedensten Organen entstammten. Inwieweit sie hierhergehören, läßt sich heute nicht mehr sicherstellen. Ueber die Unklarheit, die man bezüglich des Ausgangspunktes der Geschwülste hatte, vermag ein Blick auf die Nomenklatur ein Bild zu geben. Es sei hier nur hingewiesen auf die alte Bezeichnung Cylindrom und auf die späteren Benennungen Angiosarkom (Waldeyer 36, Kolaczek 18), Angioepitheliom (Marchand 24), Endothelioma vasculare (Ackermann 1) und Kapillarendotheliom (Borrmann 3) usw. Der Name Hämangioendotheliom begegnet uns bereits in der „Lehre von den Geschwülsten" von Borst (4) aus dem Jahre 1902. Der Autor unterschied zwischen dem Hämangioma intravasculare oder simplex und dem Hämangioma perivasculare oder Peritheliom, und er faßte die Hämangioendotheliome als Geschwulstformen auf, „die einerseits Beziehungen zu den Hämangiomen, andererseits zu gewissen (alveolären) Sarkomen besitzen, in denen die Entwicklung der Blutgefäße besonders hervorstechend ist". Borst lehnt jedoch den Namen Angiosarkom ab, da es sich um endotheliale Tumoren handelt und der Name zu unbestimmt und dehnbar erscheint. Außerdem seien durchaus nicht alle Repräsentanten dieser Gruppe von sarkomatöser Beschaffenheit, es finde sich im Gegenteil gerade unter den Hämangioendotheliomen der tubuläre und alveoläre Typus sehr häufig und in selten reiner Form. Im Rahmen der Geschwulstlehre im allgemeinen verdienen die Hämangioendotheliome der Leber aus zwei Gründen besondere Beachtung: erstens pflegen sie, wie

aus der Literatur hervorgeht, multizentrisch aufzutreten, eine Tatsache, auf die sich auch die Theorie über die Genese dieser Tumoren im wesentlichen stützt; zweitens steht ihr Wachstumsmodus in einem gewissen Widerspruch gegenüber der Lehre Ribberts, nach der das Wachstum der Geschwülste aus sich heraus erfolgt, während wir es hier, wie Fischer-Wasels nachweisen konnte, mit einer fortlaufenden Umwandlung von bisher (wenigstens scheinbar) normalem Lebergewebe in Geschwulstgewebe oder besser gesagt einer Umwandlung normaler Kupfferscher Sternzellen in Tumorzellen zu tun haben, wie im einzelnen aus der unten folgenden genauen Schilderung ersichtlich ist.

Heute nehmen die Hämangioendotheliome (zusammen mit den Lymphangioendotheliomen) eine selbständige Stellung unter den endothelialen Geschwülsten ein, die man einteilt in solche, die vom Endothel der kapillaren Gefäße, und solche, die von der Auskleidung der serösen Körperhöhlen ausgehen, entsprechend der Definition Ribberts, der als Endothel eine dünne, zu einschichtigen Häutchen abgeplattete Zellenlage bezeichnet, wozu er die auskleidenden Zellen der serösen Höhlen, der Blut- und Lymphgefäße, und — (nicht ohne Bedenken) — auch der Spalten des Bindegewebes rechnet.

Der Endothelbegriff ist aber im Laufe der Zeit mehr und mehr eingeengt worden. Insbesondere werden auf Grund neuer Untersuchungen die Deckzellen der serösen Häute jetzt meist nicht mehr als Endothelien, sondern als Epithelien aufgefaßt. Gerade die davon ausgehenden Geschwülste bilden wertvolle Stützen dafür. So konnte ein von E. Kirch (16) im Jahre 1930 beobachteter Fall einer bösartigen Deckzellengeschwulst der Scheidenhaut des Hodens es zum mindesten sehr wahrscheinlich machen, daß es sich bei den auskleidenden Zellen der serösen Höhlen nicht um Endothelien, sondern um echte Epithelien handelt. Im Sinne dieser neuesten Anschauung spricht die epithelähnliche Differenzierungsfähigkeit der Tumorzellen in Richtung zu Zylinderepithelien und Plattenepithelien, wie sie besonders deutlich E. Kirch in seinem Fall beobachtete. In anderen Deckzellengeschwülsten wurde sogar Schleimbildung, z. T. mit Siegelringzellen, beobachtet, wie aus den Arbeiten von Kirchberg (17), Yamane (38) und Hamdi (12) hervorgeht. Man spricht daher in letzter Zeit mit Recht von Serosaepithelien und Serosakarzinomen, sodaß der Endothelbegriff sich in Zukunft nur noch auf die auskleidenden Zellen der Blut- und Lymphgefäße beschränkt.

Mit der Festlegung des Begriffs „Endothel" ist der Weg zur Definition der Geschwülste dieser Zellsysteme gegeben. Für die

Hämangioendotheliome der Leber gilt demnach: Es handelt sich hierum echte Geschwülste, die ihren Ausgang nehmen von den Endothelien der Leberblutkapillaren, also im wesentlichen von den Kupfferschen Sternzellen.

Daß die Erkennung der Hämangioendotheliome der Leber mit völliger Sicherheit erst so spät gelang, mag in erster Linie an dem ungemein bunten und durchaus nicht einheitlichen histologischen Bild, der Verschiedenheit der makroskopischen Erscheinungsformen und der schon betonten großen Seltenheit der Tumoren liegen. Außerdem ist meist das Bild durch ausgedehnte Hämorrhagien weitgehend getrübt. Nach Puhr (31) sollen die Hämorrhagien dabei keine Extravasate darstellen, sondern mit dem Wesen des Prozesses in Zusammenhang stehen. Zum Teil mag an der Schwierigkeit der Deutung auch die Tatsache schuld sein, daß das Bild innerhalb der Entwicklung ein und desselben Tumors außerordentlich verschieden ist, wie sich aus dem Vergleich der Fälle von Fischer-Wasels und Löhlein (21) feststellen läßt. Es finden sich weitgehende anaplastische Vorgänge, die zu einer gewissen Aehnlichkeit mit embryonalem Mesenchym führen können (Puhr). In der Leber wurden bisher erst 19 einwandfrei gesicherte Fälle von primärem Hämangioendotheliom beobachtet, wenigstens habe ich in der bisherigen Zeit nicht mehr als diese auffinden können.

Ein Ueberblick über die Fälle von Fischer-Wasels bis Orzechowski sowie die Fälle von Brault, Marx, Nazari und Smith findet sich im Abschnitt über Lebergewächse von G. Herxheimer im V. Band des Handbuches der Speziellen Pathologischen Anatomie und Histologie von Henke-Lubarsch (13). In den Fällen von Kahle und Schlesinger sowie in denen von Brault, Marx und Nazari habe ich diesen Ueberblick für meine Literaturzusammenstellung benutzt, da mir die Originalarbeiten nicht vorlagen.

Der erste histologisch gesicherte und richtig gedeutete Fall wurde, wie schon angegeben, 1908 von Bernhard Fischer-Wasels in einem Vortrag behandelt und 1913 veröffentlicht. Es handelte sich um einen 45jährigen Mann, der 3 Monate ante exitum mit den Zeichen hochgradiger Schwäche und mit stark aufgetriebenem Abdomen ins Krankenhaus kam. Die Leber war stark vergrößert, es bestand leichter Ikterus. Unter zunehmender Kachexie erfolgte der Tod. Bei der Sektion fand sich eine auf das Doppelte vergrößerte Leber, die von zahlreichen großen, schwarzroten Knoten mit unscharfer Begrenzung durchsetzt war. Die Knoten bestanden aus einem Maschenwerk, das schwarzes, flüssiges Blut enthielt, sodaß man den Eindruck eines mit Blut vollgesogenen Schwammes

bekam. Metastasen fehlten. Histologisch fanden sich die Endothelien stark verändert; sie zeigten unregelmäßige Formen, bizarr gestaltete Kerne und zahlreiche Riesenkerne. Das Lebergewebe war zum größten Teil geschwunden, sodaß vielfach der Eindruck eines Polymorphzellensarkoms bestand. Auffallend war, daß auch im anscheinend noch normalen Lebergewebe sich Endothelveränderungen fanden. Der Tumor zeigte ein diskontinuierliches Wachstum und eine fortschreitende Umwandlung des umliegenden Gewebes. Der Ausgangspunkt der Tumorbildung waren die Kupfferschen Sternzellen. Durch Atrophie des Leberparenchyms kam es zur Erweiterung der Bluträume. Sehr merkwürdig ist die Tatsache der Blutbildung durch die Kupfferschen Sternzellen, d. h. die Endothelien der Leberblutkapillaren, die fast alle Formen der weißen Blutkörperchen mit Ausnahme kleiner Lymphocyten umfaßt. Große, den Myelocyten entsprechende Zellen fanden sich noch in engem Verband mit den Sternzellen. Vereinzelt fanden sich auch kernhaltige Erythrocyten. Grundlage der Tumorbildung ist nach Fischer-Wasels ein embryonaler Anlagefehler, demzufolge das Kapillarsystem der Leber von Anfang an fehlerhaft ausgebildet ist.

Bei dem von Löhlein (21) im Jahre 1909 veröffentlichten Fall ist klinischerseits bemerkenswert, daß jahrelang eine Gelbfärbung der Haut bestand. Es handelte sich um einen 32 jährigen Mann, dessen Leber mattbräunliche Färbung mit grünlichen Flecken zeigte und eine flach höckerige Oberfläche aufwies. Das ganze Organ war eigentümlich deformiert, von ziemlich normaler Größe und von kirschkern- bis walnußgroßen fächerigen Herden durchsetzt. In den Hohlräumen fand sich Blut und rotes Gerinnsel. Ein besonders großer Knoten war im rechten Lappen gelegen. Im histologischen Bild zeigten sich teils hyperplastische, teils regressive Veränderungen. Die Endothelien waren stark gewuchert, sie überzogen die atrophischen Leberzellen, sodaß oft der Eindruck von Zotten entstand. Löhlein bezeichnet seinen Fall zwar nicht als Geschwulst, betont aber die geradezu geschwulstartige Endothelwucherung. Auch hier war eine Neubildung von Blutzellen nachweisbar. Während Löhlein eine ausgedehnte Parenchymdegeneration als primären Vorgang und die Endothelwucherung erst als sekundär annimmt, betont Fischer-Wasels die Analogie mit seinem eigenen Fall, der nur bereits weiter fortgeschritten sei als derjenige Löhleins.

Aus dem Jahre 1912 stammt der Fall von Kotny (19). Ein 54jähriger Mann zeigte seit längerer Zeit Beschwerden von seiten des Magens (Druckgefühl und Erbrechen); dabei fanden sich zunehmender Ikterus, Anämie und starke Gewichtsabnahme. Das

Abdomen war kugelig aufgetrieben und stark gespannt, sowie rechts oben stark druckempfindlich. Bei der Obduktion fand sich eine atrophische Leberzirrhose und im rechten Lappen eine ausgedehnte Tumormasse, die sich aus walnußgroßen Knoten zusammensetzte. Der Tumor war von schwarzroten Hämorrhagien durchsetzt, z. T. nekrotisch und von rötlich-grauer bis stark roter Farbe. Mikroskopisch erschienen die Sternzellen abnorm groß und tingierbar. Die Wucherung war z. T. so mächtig, daß spindelzellsarkomartige Bilder entstanden. Wo die Wucherung weniger fortgeschritten war, waren die Blutkapillaren cystisch erweitert. Das Lebergewebe war bis auf geringe Reste geschwunden. Kotny ist der Ansicht, daß das Geschwulstgewebe in die Kapillaren einwächst und die Kupfferschen Zellen verdrängt, was zu der Beobachtung von Fischer-Wasels in Gegensatz steht, der auch im normalen Gewebe liegende Sternzellen im Begriffe der Geschwulstbildung gefunden hat; er bezeichnet auch diesen Fall als dem seinen analog.

Der 1914 veröffentlichte Fall von Hachfeld (11) ist insofern bemerkenswert, als zum ersten Male einwandfrei Metastasen festgestellt werden konnten, und zwar in Lymphknoten an der Leberpforte und in der Lunge. Die einer 43jährigen Frau zugehörige Leber wies eine Zirrhose auf und entsprach im mikroskopischen Bild im wesentlichen dem Fischer-Waselsschen Fall. Blutbildung fehlte hier; außerdem war noch auffallend, daß das Tumorgewebe sehr leicht zugrundeging, sodaß nur Stroma übrigblieb. Außer den Metastasen beweisen die Malignität auch noch die in Pfortaderästen und Vv. hepaticae gefundenen Geschwulstthromben.

Kahle (15) beschrieb 1919 einen Fall, der größte Aehnlichkeit mit dem von Löhlein aufwies. Es handelte sich um die zirrhotische Leber eines 58jährigen Mannes; auch Kahle nahm eine primäre Parenchymdegeneration und sekundäre Endothelwucherung an. Die Tumorzellen bildeten Leukocyten in allen Uebergängen bis zu den reifen Formen, die positive Oxydasereaktion lieferten, ohne allerdings spezifische Granula zu zeigen, was vom Verfasser als eigentümliche Anaplasie aufgefaßt wurde. Ferner fanden sich in diesem Falle Einbrüche in größere Gefäßstämme und Geschwulstembolien in kleinen Aesten der V. portae.

Fast völlig mit dem Fall von Fischer-Wasels deckt sich der aus seinem Institut stammende von Schlesinger (33) aus dem Jahre 1920. In der zirrhotischen Leber eines 57jährigen Mannes fanden sich zahlreiche verschieden große, unscharf abgegrenzte blaurote Knoten. Mikroskopisch entspricht der Fall genau dem von Fischer-Wasels, auch Neubildung von Blutzellen war vorhanden.

Der erste Fall von Gödel (8), beschrieben im Jahre 1921, betraf einen 69jährigen Mann, dessen zirrhotische Leber zahlreiche Tumorknoten aufwies. Mikroskopisch fanden sich teils Bluträume mit gewucherten Endothelien, zum Teil mit von diesen ausgehenden Tumorzellen angefüllt, teils spindelzellsarkomartige Bilder. Auffallend war die Größe und dunkle Färbung der Zellen Weiterhin fanden sich in den Bluträumen auch neugebildete Blutzellen und zwar kernhaltige Erythrocyten, Myelocyten und Leukocyten. Der zweite Fall Gödels stellt nur einen kurzen Nachtrag dar. In der Leber eines 3 Monate alten Kindes fanden sich massenhafte Knoten, die mikroskopisch dasselbe Bild boten.

Die beiden von Schönberg (34) im Jahre 1923 beschriebenen Fälle unterscheiden sich weitgehend voneinander. Der erste Fall betraf einen 42jährigen Mann, dessen Leber diffus von Geschwulstmassen durchsetzt war. Mikroskopisch entspricht der Tumor der Mehrzahl der bisherigen Beobachtungen. Auch hier fand eine Neubildung von Blutzellen statt; erwähnenswert ist, daß auch eine Neubildung von Riesenzellen festgestellt wurde Die Malignität wird bewiesen durch zahlreiche Gefäßeinbrüche. Klinisch bestanden unerklärliche Fieberanfälle in 2- bis 3monatlichen Abständen, Erbrechen, Hitzegefühl in Magen- und Lebergegend, sowie Ikterus. Den zweiten Fall trennt Schönberg selbst von den übrigen Hämangioendotheliomen ab. Es handelte sich um eine 23jährige Frau, in deren rechtem Leberlappen eine 10 : 7 cm messende Geschwulst vorhanden war. Im histologischen Bild fanden sich teils weite Gefäßräume (zum Teil mit einer mehrschichtigen Auskleidung von tumorartigen Zellen, z. T. ganz mit Geschwulstmaterial angefüllt) teils mehr diffuses Geschwulstgewebe von sarkomatösem Charakter. Die Geschwulstzellen phagocytieren Erythrocyten; Neubildung von Blutzellen fehlt dagegen völlig. Schönberg leitet auch diesen Tumor von den Endothelien ab, aber in Form eines scharf abgegrenzten Knotens von den Endothelien eines wahrscheinlich zuvor bestehenden Hämangioma cavernosum (siehe Ludwig 23). Diese Form der Endotheliome ist für die Leber atypisch, sie gehört mehr zu denen anderer Organe, weswegen Schönberg sie auch von den diffusen Hämangioendotheliomen abtrennt, die von den Kupfferschen Zellen ihren Ausgang nehmen.

Der aus dem Jahre 1926 stammende Fall von Blumberg (2) deckt sich mit dem Fischer-Waselsschen Fall, nur fehlt hier die Blutbildung.

Zwei weitere Fälle wurden 1927 von Neubürger und Singer (28) beschrieben, von denen der erste einen älteren Fall von

Oberndorfer darstellt. Makroskopisch entspricht der Tumor anscheinend dem von Fischer-Wasels. Histologisch finden sich Bluträume, die teilweise solide Wucherungen des Endothels aufweisen. Ferner finden sich Blutbildungsherde mit myelocytenartigen Kernen. Der zweite Fall betraf eine 69jährige Frau Aus der Krankengeschichte ist erwähnenswert, daß starke Schmerzen in der Lebergegend bestanden. Der Exitus erfolgte unter den deutlichen Zeichen einer Geschwulstkachexie und terminal aufgetretenem Ikterus. Die Geschwulstbildung ist diffus und entspricht mikroskopisch dem ersten Fall. Auch außerhalb des eigentlichen Geschwulstbereiches waren Wucherungsvorgänge feststellbar. Genetisch wird dieselbe Deutung angenommen wie von Fischer-Wasels. Bemerkenswert ist noch, daß Neubürger und Singer eine scharfe Grenze ziehen zwischen multizentrisch auftretenden Geschwülsten und hyperplastischen Systemerkrankungen des R. E. S., wobei der vorliegende Fall auf Grund der Geschwulstthromben und Metastasen in der Nebenniere als echter Tumor gewertet wird.

In den letzten Jahren wurden wiederholt Fälle von Hämangioendotheliom der Leber beschrieben, und zwar 1928 von Orzechowski (29) und Dassel (6), 1930 von Gödel (9) und Goodale (10), 1931 von Puhr (30) und 1933 von White (37), worüber noch kurz berichtet sei.

Orzechowski (29) beschreibt den Fall eines 3 Monate alten Mädchens, bei dem zu Lebzeiten allgemeine Anämie und schwerster Ikterus festgestellt waren. Bei der Sektion fand sich die Leber aufs Stärkste mit Geschwulstmassen durchsetzt. Mikroskopisch schließt sich der Fall im wesentlichen an das von früher Bekannte an. Es fanden auch hier Blutbildungsherde sowie Metastasen in Lunge und Haut.

Bemerkenswert ist der Fall von Dassel (6), der eine ganz ungewöhnlich starke Aussaat des Tumors zeigt. Klinisch ist vor allem das Blutbild interessant. Innerhalb von 14 Tagen kurz vor dem Exitus verschoben sich die Werte wie folgt: Hämoglobin 50,7 % — 32,6 %, Rote 3,3 Mill. — 1,6 Mill., Weiße 5000 — 9200, darunter Segmentkernige 70 % — 63 %, Stabkernige 3 % — 7 %, Lymphocyten 22 % — 27 %, Eosinophile 5 % — 0 %; bei der letzten Zählung fanden sich 3 % Uebergangsformen und 9 % Mononukleäre, sowie ausgesprochene Anisocytose, Poikilocytose und Polychromasie. Bei der Obduktion zeigte sich die Leber der 56jährigen Frau überall von großen, geradezu schwarzen Knoten übersät, von denen einer aufgebrochen war und zu einer Blutung in die Bauchhöhle geführt hatte. Mikroskopisch zeigte der Tumor diffuses Wachstum,

stellenweise sarkomartig; auch fanden sich Blutbildungsherde. In allen Aesten der V. portae fanden sich Geschwulstthromben, stellenweise vielleicht aus den örtlichen Endothelien entstanden. Außerordentlich ist hier die Metastasierung: Milz, Wirbelsäule, Schädeldach und rechter Ileopsoas.

Der dritte Fall von Gödel (9) betrifft die riesengroße, bis ins kleine Becken reichende Leber einer 72jährigen Frau. Linker und rechter Lappen lagen der gleichseitigen Bauchwand innig an, die natürliche Form des Organs war beibehalten. Das Organ wies ein Gewicht von 8 Kilogramm auf. Die Oberfläche war glatt, die Farbe düsterrotbraun mit helleren Flecken. Von einer Stelle an der Kuppe des rechten Lappens floß spontan rotes Blut aus (Trägerin des Tumors verblutete sich von hier aus in die Bauchhöhle). Auf dem Schnitt fanden sich nur mehr geringe Reste gelbbraunen Lebergewebes, dessen Acini in ihrer Struktur erhalten waren. Die Tumorherde imponierten teils als gut abgegrenzte, verschieden große, dunkelrote Gebilde von rundlicher Form, teils als unregelmäßig geformte Massen. Die Leber wies im allgemeinen ein schwammiges Aussehen auf, war von dunkelblutroter Farbe und zeigte größere und kleinere Bluthöhlen von unregelmäßiger Form. Mikroskopisch ist der Fall dem von Fischer-Wasels analog.

Goodale (10) beschreibt den Fall eines 11 Monate alten Knaben, dessen Leber ein Gewicht von 1100 g aufwies. Klinisch bestand über ein Liter Ascites. Histologisch handelte es sich um ein zellreiches malignes Hämangioendotheliom.

Ein sehr buntes histologisches Bild bietet der Fall von Puhr (30). Die Leber eines 56jährigen Mannes zeigte bei makroskopisch typischem Aussehen eine Schwellung und Abrundung der Endothelzellen, die oft in Hohlräumen freilagen. Neben sarkomartigen und chorionepitheliomähnlichen Bildern fanden sich Stellen mit Vermehrung des Bindegewebes und regressive Prozesse. Möglicherweise bestand zuerst ein Kavernom. Histologisch findet man Stellen, an denen die Leberzellen auseinanderweichen und endothelbekleidete Hohlräume entstehen. Manchmal drängen „Gaucher"-artige Zellen die Leberzellbalken auseinander. Das Endothel zeigt lebhafte Proliferation und Phagocytose, worauf der reiche Gehalt an hämatogenem Eisenpigment hinweist. Der Tumor geht von den Sternzellen aus; sein Wesen beruht auf Anaplasie. Metastasen haben sich im Pankreas gefunden.

Ganz im Rahmen des Bekannten bleibt endlich der letzte bisher gesicherte Fall, der von White (37) veröffentlicht wurde. Die Leber einer 31jährigen Frau war von Tumormassen durchsetzt.

Metastasen fanden sich in retroperitonealen Lymphknoten, im Pankreaskopf und in der linken Lunge.

Außer diesen einwandfreien Fällen finden sich in der Literatur noch einige, von denen die Zugehörigkeit zu den Hämangioendotheliomen nicht ganz sicher ist. Es sind dies 3 ältere Fälle von Brault (5), Marx (26) und Nazari (27). Der dem Jahre 1901 angehörende Fall von Brault betraf eine Frau mit zahlreichen Tumoren in der Leber, deren umfangreichster als ursprünglicher angesehen wird. Metastasen waren in Lymphknoten, Magen, Milz und Lunge vorhanden. Mikroskopisch fanden sich große syncytiale, großkernige Zellmassen. Der von Brault als „Sarcome angioplastique" bezeichnete Tumor ist möglicherweise, wie G. Herxheimer (14) in dem von ihm bearbeiteten Abschnitt über Lebergewächse im V. Band des Handbuches der Speziellen Pathologischen Anatomie und Histologie von Henke-Lubarsch bemerkt, ein Chorionepitheliom.

Der 1904 publizierte Fall von Marx behandelt einen 52 jährigen Mann; auch dieser Tumor besitzt Aehnlichkeit mit einem Chorionepitheliom. Ganz analog dieser Beobachtung ist die 1905 erschienene Beschreibung von Nazari; in diesem Falle handelt es sich um eine 38 jährige Frau. Im Gegensatz zu diesen älteren Fällen sind die beiden neueren einwandfrei als Hämangioendotheliome gesichert; fraglich ist hier lediglich der Sitz des Primärtumors. Im Falle von Smith (35), der dem Jahre 1926 angehört, fanden sich bei einer 36 jährigen Frau ähnliche Knoten wie in der Leber auch in Lymphknoten, Milz, Nebennieren, Lungen, Herz und Netz. Wenn auch der Lebertumor wahrscheinlich der primäre ist, so erscheint es doch nicht angezeigt ihn unter die sicheren Fälle einzuordnen, ebenso wie dies auch bei dem von Maresch (25) im Jahre 1930 untersuchten Tumor nicht angängig ist. Hier fand sich sowohl in der Leber wie im rechten Lappen der Thyreoidea eine knotige Geschwulst; beide Tumoren erwiesen sich histologisch als echte Hämangioendotheliome, jedoch scheint der Schilddrüsentumor älter zu sein als derjenige der Leber, wobei allerdings die Möglichkeit offenbleibt, daß es sich um zwei primäre Neoplasmen handelt.

Von den sicheren Fällen primärer Hämangioendotheliome der Leber, über die ich weiter unten einen kurzen Ueberblick in Form einer Tabelle bringe, läßt sich über Alter und Geschlecht der betroffenen Personen etwa folgendes aussagen: Das am häufigsten betroffene Alter liegt jenseits des mittleren Alters und zwar zwischen 42 und 58 Jahren; dieser Gruppe gehören 8 Fälle an; darüber hinaus findet man aber auch das Säuglingsalter,

jugendliche Alter und Greisenalter mit je 3 Fällen betroffen. Von 2 Fällen war das Alter aus der Literatur nicht zu ersehen. Das männliche und weibliche Geschlecht sind ungefähr gleichmäßig betroffen. Der klinische Verlauf war in den meisten Fällen der eines malignen Lebertumors und zwar fanden sich an Symptomen sehr häufig Magenbeschwerden, unangenehme Sensationen im Oberbauch, Ikterus verschieden hohen Grades und Gewichtsabnahme bis zur deutlichen Kachexie. In einzelnen Fällen wurde auch Ascites beobachtet. Sehr bemerkenswert ist auch die im Dasselschen Fall (s. oben) beobachtete Veränderung des Blutbildes, die zweifellos in den übrigen sich ähnlich verhalten haben dürfte (d. h. wenigstens in den Fällen mit Blutbildung). Jedenfalls war der Krankheitsverlauf immer ein durchaus bösartiger; pathologisch-anatomisch erwies sich denn auch das Vorhandensein eines malignen Tumors, was aus Folgendem hervorgeht: In vielen Fällen waren z. T. multiple Tochtergeschwülste oder doch Geschwulstthromben in Gefäßen vorhanden, abgesehen von den histologischen Zeichen der Bösartigkeit, die in so gut wie sämtlichen Fällen festgestellt werden konnten: Zellreichtum, Riesenzellen, Atypien in Zell- und Kernteilung sowie in Größe, Form und Färbbarkeit von Zelle und Kern, Eindringen in Gefäße und sarkomartiger Bau. Metastasen fanden sich in den Fällen von Hachfeld (Lymphknoten, Lunge), Neubürger und Singer (Nebenniere), Orzechowski (Lunge, Haut), Dassel (Milz, Lunge, Wirbelsäule, Schädeldach, rechter Ileopsoas), Puhr (Pankreas) und White (Pankreaskopf, linke Lunge). Nicht uninteressant ist die Metastasierung in einem der unsicheren Fälle, dem von Brault. Hier wurden Tochterherde gefunden in Lymphknoten, Magen, Milz und Lunge. Für 7 Fälle wurde Blutneubildung beobachtet, die von den gewucherten Endothelien ausging und fast alle Formen des weißen Blutbildes umfaßte (außer kleinen Lymphocyten), wozu noch Myelocyten und, wenn auch nur vereinzelt, kernhaltige rote Blutkörperchen kamen.

Was die Genese der zu besprechenden Geschwülste angeht, so scheint die Annahme von Fischer-Wasels die richtige zu sein, derzufolge eine geschwulstartige Wucherung der Kapillarendothelien auf Grund eines embryonalen Anlagefehlers zustandekommt. Vielleicht spielt hier die in vielen Fällen beobachtete Zirrhose die Rolle eines auslösenden Faktors; wie, kann allerdings nicht gesagt werden. Für einen Anlagefehler spricht auch die Aehnlichkeit des histologischen Bildes mit dem des embryonalen Mesenchyms (Puhr); ferner erinnern die in einer Reihe von Tumoren

beobachteten Blutbildungsherde an diejenigen der Neugeborenenleber. Durchaus für die Annahme Fischer-Wasels' sprechen außerdem die 3 Fälle von Hämangioendotheliom, die das Säuglingsalter betreffen. Gerade in diesen war die Geschwulst derart stark ausgebreitet und fortgeschritten, daß man sich nur schwer zu der Auffassung entschließen könnte, sie wären, gleichviel aus welcher Ursache, postembryonal entstanden. Es läßt sich ohne weiteres denken, daß die Anfangsstufe der Geschwulstentwicklung bereits intrauterin vorhanden war. Warum in der großen Zahl der übrigen Fälle die Geschwulstentwicklung allerdings erst so spät eingesetzt hat und inwieweit als auslösendes Moment zirrhotische Veränderungen der Leber, vielleicht auch anämische Zustände des Gesamtorganismus eine Rolle spielen, muß offen bleiben. Löhlein nimmt eine primäre Parenchymdegeneration und sekundäre Endothelveränderungen an, was sich jedoch, ebenso wie die Auffassung von Kotny, gegenüber den Beobachtungen von Fischer-Wasels als nicht haltbar erwies. Kotny nahm an, das Geschwulstgewebe wachse in die bestehenden Blutkapillaren ein und verdränge die Kupfferschen Zellen; dem steht entgegen, daß eine Neuentstehung von Tumorzellen aus den Sternzellen an vielen Stellen auch im Verband sonst normaler Endothelien charakteristisch für die Entwicklung derartiger Tumoren ist (Fischer-Wasels). Schönberg leitet seinen zweiten Fall im Sinne Ludwigs (23) von den Endothelien eines bestehenden Kavernoms ab und trennt seine Beobachtung als zweite Form von den übrigen Hämangioendotheliomen ab.

Die heute geltende Meinung zusammenfassend kann man sagen: Das Hämangioendotheliom der Leber stellt eine selbständige Tumorart innerhalb der endothelialen Geschwulstreihe dar; es ist durchaus maligne und entspricht in seiner Metastasierung etwa den malignen Epitheliomen, wobei allerdings die hämatogene Aussaat zu überwiegen scheint, was unschwer zu erklären ist. Die Metastasen finden sich besonders in der Lunge sowie im gesamten hämatopoetischen Apparat. Die Leber ist dabei in vielen Fällen zirrhotisch und geschrumpft, in einzelnen auch stark vergrößert. Der Tumor tritt meist multizentrisch in Form verschieden großer, roter bis schwärzlicher Knoten mit unscharfer Begrenzung auf. In einem Teil der Fälle finden sich Blutbildungsherde. Pathologisch-anatomisch handelt es sich sicher um einen echten Tumor, nicht etwa um eine hyperplastische Systemerkrankung des Retikuloendothels. Vorbedingung für seine Entstehung ist ziemlich sicher ein Anlagefehler der Kapillarendothelien. Das Hämangioendotheliom der Leber kann in allen

Lebensaltern vorkommen und ist in beiden Geschlechtern anscheinend gleich häufig. Das klinische Bild ist äußerst unklar und uncharakteristisch. Das Hämangioendotheliom führt immer zum Tode.

Die geringe Zahl sicher beobachteter Hämangioendotheliome der Leber rechtfertigt die genaue Beschreibung eines von uns am Pathologisch-Anatomischen Institut der Universität Erlangen beobachteten Falles im Vergleich mit den kurz geschilderten Fällen des bisherigen Schrifttums.

Der klinische Befund, den ich aus der mir in freundlicher Weise von Herrn Dr. Ritter, Chefarzt der Chirurgisch-Gynäkologischen Abteilung des Krankenhauses der Barmherzigen Brüder zu Regensburg, überlassenen Krankengeschichte entnehme, ergibt folgende Einzelheiten: F. N., Pfarrer, 55 Jahre alt, wurde am 30. VIII. 34 in die Innere Abteilung des Krankenhauses aufgenommen. Vater starb mit 62 Jahren an unbekannter Ursache, Mutter war angeblich leberleidend. Ein Bruder ist zuckerkrank.

Seit Juni 1934, also seit 2—3 Monaten, verspürte der Kranke immer etwas ziehende Schmerzen in der rechten Oberbauchgegend unterhalb des Rippenbogens, die fast ständig anhielten. Zeitweise waren auch nach rechts ausstrahlende Schmerzen vorhanden. Ab und zu hatte Patient auch Beschwerden von seiten des Magens, die sich hauptsächlich als leichtes Druckgefühl in der Magengegend äußerten. Der Kranke klagte auch über Appetitlosigkeit, einmal erbrach er auch schleimige Massen. Der Stuhlgang blieb bis in die letzte Zeit hinein regelmäßig und war nicht besonders verfärbt; auch der Urin war immer hell. Hautjucken war nicht vorhanden, auch bemerkte der Kranke keine Verfärbung der Haut. Das Körpergewicht hat in der letzten Zeit etwas abgenommen. Ausgesprochene Koliken traten nie auf, sondern nur immer ein starkes Drücken und ziehende Schmerzen. Nach fetten Speisen waren die Beschwerden stärker als sonst.

Der Untersuchungsbefund ergab Folgendes: Der Patient ist von mittlerer Größe, etwas blaß, aber in gutem Allgemeinzustand. Die Haut ist nicht ikterisch verfärbt. Die Schleimhäute sind ausreichend durchblutet, das Körpergewicht beträgt in leicht bekleidetem Zustand 89 Kilogramm, die Skleren sind subikterisch verfärbt, die Zunge ist belegt, aber feucht. Am Hals sind keine Drüsen zu fühlen. Ueber den Lungen ist überall voller Klopfschall und reines Bläschenatmen zu hören. Das Herz erweist sich als normal groß; die Töne sind etwas leise, aber rein, die Schlagfolge normal, ebenso der Blutdruck (130/75 mm Hg). Bei der Untersuchung des Abdomens erweist sich

die rechte Oberbauchgegend als etwas gespannt und im ganzen stark druckempfindlich. In der Gegend der Gallenblase ist eine walnußgroße, sehr druckempfindliche Resistenz tastbar. Der Leberrand ist nicht sicher zu fühlen, auch die Milz ist nicht palpabel. Der Leib erscheint im ganzen als etwas gebläht. Der rechte obere Bauchdeckenreflex ist nicht auszulösen; sonst sind bei Prüfung der Reflexe keine Besonderheiten nachweisbar. Urin: Eiweiß —, Zucker —, Urobilinogen —, Indikan —; mikroskopisch finden sich vereinzelte Leukocyten.

Mittlere Blutsenkungsgeschwindigkeit (nach Westergreen): 43 mm, Leukocyten 7800. Temperatur bei Aufnahme: 37,4. Der Stuhl erweist sich als ganz gut ausgenützt und nicht acholisch. Auf Grund des Untersuchungsbefundes wird die Wahrscheinlichkeitsdiagnose Cholecystitis-Cholangitis gestellt.

Der weitere Verlauf zeigte dasselbe unklare Bild: Am 6. IX. 34 waren die Temperaturen subfebril, der Puls von normaler Geschwindigkeit, die ziehenden Schmerzen im Oberbauch hielten an, trugen aber nie kolikartigen Charakter. Die Resistenz in der rechten Oberbauchgegend war immer noch in der gleichen Weise zu fühlen und zeigte ausgesprochene Druckschmerzhaftigkeit. Der Stuhlgang war etwas angehalten, aber nicht acholisch. Da die Resistenz nicht größer geworden war und auch keine Temperatursteigerungen bestanden, war ein größerer entzündlicher Prozeß nicht anzunehmen, umsomehr, als die Leukocytenzahl nur 6800 betrug. Am 10. IX. wurden die Schmerzen stärker, zeigten aber auch jetzt keinen kolikartigen Charakter. Die Temperaturen stiegen langsam an. Die Druckempfindlichkeit war ebenso wie die Bauchdeckspannung unverändert, auch die Resistenz war nicht größer geworden. Der Kranke klagte fast täglich über starkes Drücken. Auf Kurzwellenbestrahlung ließen die Schmerzen etwas nach. Das Körpergewicht war an diesem Tage von 89 Kilogramm auf 87,5 Kilogramm gefallen.

In der folgenden Woche nahmen die Schmerzen erheblich zu, das Spannen und Drücken in der Oberbauchgegend hielt fast ständig an. Die Temperaturen stiegen in den Abendstunden bis auf 38 Grad. Die Zahl der Leukocyten betrug jetzt 9500, die Blutsenkungsgeschwindigkeit war auf 51 gestiegen. Es wurde nun doch ein stärkerer entzündlicher Prozeß angenommen. Die Pulsfrequenz blieb auch weiterhin ziemlich der Norm entsprechend. Das Körpergewicht hatte nun ganz bedeutend abgenommen, es betrug am 18. IX. 34 nur mehr 83,4 Kilogramm.

In den folgenden Tagen wurden die Schmerzen immer stärker, auch die Bauchdeckenspannung nahm zu. Die Temperaturen er-

reichten abends 38 Grad; bei rektaler Messung waren sie fast einen ganzen Grad höher. Die Leukocytenzahl war noch weiterhin gestiegen und betrug nun 10200. Die Resistenz im Oberbauch war nach wie vor stark druckempfindlich. Im Urin war die Probe auf Urobilinogen schwach positiv, dagegen die auf Urobilin und Bilirubin negativ. Mikroskopisch fanden sich jetzt vereinzelte Leukocyten und auch einige Erythrocyten.

Am 25. IX. stiegen die Abendtemperaturen rektal auf 38,6, die Schmerzen wurden immer ärger, sodaß die Annahme eines stärkeren entzündlichen Prozesses noch begründeter erschien. Auch hatte das Körpergewicht auf 82,7 Kilogramm abgenommen.

Nach Rücksprache mit der Chirurgischen Abteilung wurde der Kranke zur Operation an diese überwiesen.

Da ich zu dieser Zeit als Famulus auf der betreffenden Abteilung arbeitete, hatte ich Gelegenheit den weiteren Verlauf z. T. mitzuerleben sowie der Operation und der Leichenöffnung beizuwohnen.

Eine am 10. IX. 34 auf dringenden Wunsch des Patienten vorgenommene Röntgendarstellung der Gallenblase zeigt unterhalb der letzten Rippe einen anscheinend bogenförmigen Kontrastschatten, der vielleicht der Gallenblase angehörte. Es ist jedoch möglich, daß es sich um einen Teil des Colons handelte, weil dieses in gleicher Weise gefüllt war. Auf einer weiteren Aufnahme bestand diese Verschattung in gleicher Weise.

Die am 25. IX. vorgenommene Operation zeigte folgendes Bild: Die Oberfläche der Leber zeigte zahlreiche durchschimmernde knotenförmige Herde, die ungefähr walnußgroß waren und den Eindruck von Metastasen eines malignen Tumors machten, dessen Lokalisation jedoch durchaus unsicher war und der möglicherweise der Antrum-Pylorusgegend angehört haben könnte, wo eine deutliche Resistenz zu fühlen war. Es wurde eine Probeexcision eines derartigen Knotens vorgenommen und zur Untersuchung an das Pathologisch-Anatomische Institut der Universität Erlangen eingesandt. Die von Herrn Professor Dr. E. Kirch vorgenommene mikroskopisch-histologische Untersuchung des kleinen, nur haselnußgroßen Excisionsstückchens hatte folgendes Ergebnis: (Einlauf-Nr. 2579/34).

Ein Karzinom bezw. eine Metastasenbildung eines solchen in der Leber, woran klinisch in erster Linie gedacht worden war, und zwar ausgehend von einem Primärkarzinom der Pylorusgegend, hat sich durch die histologische Untersuchung nicht bestätigen lassen. Es zeigt sich, daß hier ein eigenartiger Prozeß im Gange ist, der zu einer Sprengung des Zellverbandes durch ein histiocyten- und

lymphocytenreiches, aber leukocytenarmes Gewebe geführt hat. An den Leberzellen zeigen sich teils atrophische und degenerative Veränderungen, teils Mitosen in beträchtlicher Anzahl. Daneben besteht leichte Verfettung aller Leberzellen, auch Einlagerungen von Gallepigment haben festgestellt werden können. Das ganze Bild erinnert etwas an die kongenitale Lues der Neugeborenenleber mit Bildung eines zellreichen Granulationsgewebes zwischen den Leberzellbalken und z. T. auch zwischen den einzelnen Leberzellen. Dieses Granulationsgewebe erscheint stellenweise etwas sarkomartig mit länglichen oder zipfligen, z. T. mitosenhaltigen Zellen, doch ist nicht sicher zu entscheiden, ob wirklich noch ein echter Tumor dahinter steckt. Es ist auch an das Spätstadium einer akuten gelben Leberatrophie zu denken, doch ist auch dafür das Bild nicht typisch. Vom Lebergewebe außerhalb dieser herdförmigen Veränderung ist nur noch wenig in den Randpartien mitvorhanden, die Kupfferschen Sternzellen treten hier deutlich hervor und sind etwas polymorph, sonst ist hier nichts Besonderes zu erkennen. Die sichere Diagnose ist aus dem Gewebestück allein nicht zu stellen.

Der weitere klinische Verlauf zeigte anhaltendes hohes Fieber, jedoch ohne Schüttelfröste, mit zunehmendem Kräfteverfall, sodaß der Kranke am 7. Tage nach der Operation ad exitum kam.

Bei der leider nur im Sinne einer „Wundrevision" ausgeführten Eröffnung der Leiche, was nur einer unvollständigen Sektion entspricht, fanden sich zahlreiche Leberknoten, die sich seit der Operation noch vermehrt hatten. Als Nebenbefund zeigte sich der Tumor der Antrum-Pylorusgegend als fest mit der Unterfläche der Leber verbackenes Ulcus duodeni perforatum. Ein Leberstück von 19 : 10 cm Größe, ungefähr den rechten Leberlappen darstellend, wurde an das Pathologisch-Anatomische Institut der Universität Erlangen zur Untersuchung eingesandt (Einlauf-Nr. 2715/34).

Der von Herrn Professor Dr. E. Kirch nach eingehender makroskopischer und mikroskopisch-histologischer Prüfung gewonnene Befund lautete folgendermaßen: „Auf der Oberfläche schimmern mehrere knotenförmige Einlagerungen durch, die auf dem Schnitt bis Walnußgröße zeigen, doch ist auch noch ein umfangreicherer etwa apfelgroßer knotenartiger Herd im Innern mitvorhanden. Diese Herde sind teils hell grauweiß, teils mehr dunkelgrau, teils stark hämorrhagisch, dunkelrot bis schwarzrot. Auffallend ist ihre unscharfe Begrenzung. Das rings herum liegende Lebergewebe erscheint verdrängt und druckatrophisch, das übrige Lebergewebe mehr frisch hyperämisch. Histologisch handelt es sich um ein primäres Hämangioendotheliom der Leber. Dieses Bild

findet sich in allen Tumorknoten, ist aber vielfach durch ausgedehnte Nekrotisierungen und Hämorrhagien verdeckt. Man erkennt aber jetzt ein sicheres Tumorgewebe mit starker Zellpolymorphie und sehr zahlreichen Mitosen, unter denen sich auch atypische finden. Diese Zellen gehen, wie aus den Randpartien zu ersehen ist, ganz offensichtlich aus den Endothelien der Leberblutkapillaren hervor; es finden sich auch alle Uebergänge von den einfachen Endothelien bis zu den Tumorzellen. Meist sind die Tumorzellen langgestreckt, zwei- und mehrzipflig. Ihre Größe und das Aussehen der Kerne zeigt starke Variationen. Ueberall eingestreut im Tumorbereich finden sich auch noch Reste von Leberzellen und Leberzellbalken. Auch scheinen an mehreren Stellen Blutbildungsherde der myeloischen Reihe zu bestehen. Es ist außerdem auch eine ziemlich reichliche reaktive Lympho- und Leukocyteneinstreuung mit vorhanden. Kernhaltige rote Blutkörperchen konnten nicht mit Sicherheit nachgewiesen werden. In der Umgebung der Knoten bestätigt sich im Lebergewebe die Druckatrophie und es finden sich außerdem auch hier leukocytäre Einlagerungen in den Blutkapillaren. Das Bild der Probeexcision, das damals noch nicht recht gedeutet werden konnte, erscheint nunmehr klar. Es muß sich schon damals um eine in Entwicklung begriffene Bildung von Hämangioendotheliom gehandelt haben. Es konnten ja auch damals schon auffallend viele Mitosen festgestellt werden."

Ich habe dann nachträglich die Untersuchung auch auf andere Knoten ausdehnen können, z. T. unter Anwendung von Spezialfärbungen, wie der nach van Gieson, der Azanfärbung und der Oxydasereaktion. Der dabei gewonnene Befund zeigt immer wieder dasselbe bunte histologische Bild. Besonders eindrucksvoll ist die starke Druckatrophie des Leberparenchyms in der Umgebung der einzelnen Tumorknoten. Die Leberzellen sind hier nicht nur kleiner, sondern sie erscheinen auch abgeflacht und liegen fast strangartig um das Geschwulstgewebe herum. Der bereits mit der Hämatoxylin-Eosinfärbung gut sichtbare reaktive Leukocytenwall an der Grenze zwischen Lebergewebe und Tumor erscheint bei der Oxydasereaktion sehr deutlich. Das Geschwulstparenchym enthält nur vereinzelt myeloische Zellen, dagegen zeigen die Blutkapillaren leukocytäre Einlagerungen, von denen allerdings fraglich bleibt, ob sie als durch den Tumor neugebildet anzusprechen sind. Die Blutbildungsherde scheinen auch in den von mir untersuchten Knoten vorhanden zu sein. Eine Zirrhose, wie sie in einer großen Anzahl von Fällen beschrieben ist, konnte hier nicht festgestellt werden.

Aus dem oben Gesagten geht hervor, daß wir es in unserem Falle mit einer Beobachtung von sicherem primären Hämangioendotheliom der Leber zu tun haben, welcher besonders dadurch interessant wird, daß ein und derselbe Tumor in einem Abstand von 8 Tagen zweimal zur Untersuchung gelangte. Ein Vergleich der beiden histologischen Befunde zeigt, daß es sich beidemale um ein und denselben Tumor handelt, der jedoch zunächst wegen der Kleinheit des excidierten Stückchens und wegen der Vieldeutigkeit des mikroskopischen Bildes nicht mit Sicherheit beurteilt werden konnte. Zeigten sich doch starke Aehnlichkeitsmomente mit einem zellreichen Granulationsgewebe sowie Veränderungen, wie wir sie ähnlich bei der akuten gelben Leberatrophie und auch z. T. bei der kongenitalen Lues der Neugeborenenleber finden. Außerdem ließ der klinische Verlauf in erster Linie an das Vorliegen eines entzündlichen Prozesses denken. Was bereits damals auffiel, war der stellenweise an ein Sarkom erinnernde Bau (der die älteren Autoren dazu bestimmte diese Tumoren als Angiosarkome zu bezeichnen), ebenso wie auch eine eigenartige Polymorphie der Kupfferschen Sternzellen schon damals bemerkt wurde. Wenn auch ein gewisser Unterschied zwischen den beiden Bildern besteht, scheint es jedoch nicht angängig zu sein hier von zwei verschiedenen Entwicklungsstadien zu sprechen, umsomehr, als nur ein zeitlicher Zwischenraum von acht Tagen besteht. Daß die dem Sektionsorgan entnommenen Tumorknoten bereits besser differenziert bezw. eindeutiger sind, ist bei dem raschen Wachstum sehr wohl verständlich.

Die ausgedehnten degenerativen Erscheinungen, die sich vor allem in dem von Löhlein beschriebenen Fall vorgefunden haben, könnten hier an eine Umwertung von dessen Theorie über die Genese der vorliegenden Lebererkrankung denken lassen in dem Sinne, daß zwischen den degenerativen Veränderungen und der Tumorbildung nicht ein kausaler, sondern ein zeitlicher Zusammenhang bestünde, d. h., daß die erwähnten Veränderungen nicht die Ursache, sondern das auslösende Moment darstellen. Diesen degenerativen Veränderungen wäre die in zahlreichen Fällen beobachtete Cirrhose gleichzustellen. Bemerkenswert ist schließlich noch die kurze Zeit von nur acht Tagen, die zwischen der Probeexcision und dem Tod des Kranken liegt, im Hinblick auf die weitgehende Verschiedenheit der histologischen Bilder beider Entwicklungsstufen. Es liegt daher nahe anzunehmen, daß der Tumor ausserordentlich rasch gewachsen sein muß, was auch dadurch als sicher erscheint, daß bei der Obduktion die Zahl der Knoten deutlich größer war als bei der eine Woche zuvor gemachten Operation.

Ich bringe nun eine Tabelle mit den wichtigsten Daten der bisher gesicherte

Nr.	Autor	Jahr der Veröffentlichung	Geschlecht	Alter	Deutung des Tumors	Fo
1	Fischer-Wasels	1908 (Vortrag), 1913 genaue Beschreibung	männlich	45 J.	Hämangioendotheliom; Grundlage embryonaler Anlagefehler	dif
2	Löhlein	1909	männlich	32 J.	eigentüml. Lebererkrank., wobei geschwulstartige Endothelwucherung betont wird	dif
3	Kotny	1912	männlich	54 J.	Hämangioendotheliom. Geschw. Gewebe dringt in Kapillaren ein und verdrängt Sternzellen	di
4	Hachfeld	1914	weiblich	43 J.	prim. malignes Endotheliom	dif
5	Kahle	1919	männlich	58 J.	blutbildendes Hämangioendotheliom	dif
6	Schlesinger	1920	männlich	57 J.	wie Fischer-Wasels	dif
7	Gödel (1. Fall)	1921	männlich	69 J.	primäres Hämangioendotheliom	dif
8	Gödel (2. Fall)	1921	—	3 Mon.	wie Fall 1	dif
9	Schönberg (1. Fall)	1923	männlich	42 J.	Hämangioendotheliom	dif
10	Schönberg (2. Fall)	1923	weiblich	23 J.	atypische Form, wahrscheinl. v. den Endothelien eines zuvor bestehenden Kavernoms ausgehend	zirkum 10:7 cm Tum rechten
11	Blumberg	1926	männlich	51 J.	analog Fischer-Wasels	dif
12	Neubürger u. Singer (1. Fall)	1927	—	—	Hämangioendotheliom	dif
13	Neubürger u. Singer (2. Fall)	1927	weiblich	69 J.	Hämangioendotheliom	di
14	Orzechowski	1928	weiblich	3 Mon.	Hämangioendotheliom mit Blutbildung	dif
15	Dassel	1928	weiblich	56 J.	metastasierendes Hämangioendotheliom	dif
16	Gödel	1930	weiblich	72 J.	analog Fischer-Wasels	dif

ärem Hämangioendotheliom der Leber mit Einschluß meines eigenen Falles.

ildung	Riesenzellen	Metastasen	Kachexie	Ikterus	Leberzirrhose	Sonstige Besonderheiten
ormen des bildes (außer cyten); auch nart Zellen, inzelt ythrocyten	—	—	3 Monate ante exitum aufgetreten	—	—	Leber aufs Doppelte vergrößert
anden	—	—	—	jahrelg. besteh.	—	
—	—	—	vorhanden	vorh.	vorhanden	Magenbeschwerden, Anämie
—	im Lumen der Lebervenen besond. große Geschwulst-Riesenzellen	Lymphkn. a. d. Leberpforte, Lunge. Geschw.-Thromben in Pfort aderäst. u. Vv. hepaticae	herabgesetzter E. Z.	—	vorhanden	Ascites; Schmerzen in der Magengegend, bes. nach dem Essen u. nachts. Leukocytose.
en in allen gen, aber z. Granula lasie?)	—	Gefäßeinbrüche u. Geschwulst-Embolien	—	—	vorhanden	
er-Wasels	—	—	—	—	vorhanden	
ythrocyten, Leukocyten	—	—	—	—	vorhanden	sehr große, stark färbbare Sternzellen
—	—	—	—	—	—	nur kurzer Nachtrag zu Fall 1
anden	Neubildung von Riesenzellen	zahlreiche Gefäßeinbrüche	—	vorh.	—	Fieber, Erbrechen, Hitzegefühl
—	—	—	—	—	—	Phagocytose von Erythrocyten von Geschwulstzellen
—	vereinzelt	—	—	vorh.	makroskopisch zirrhotisches Aussehen, mikroskop kein Anhaltspunkt	
ytenart. llen	—	—	—	—	—	alter Fall von Oberndorfer
—	—	Geschwulst-Thromben und Metastasen in der Nebenniere	vorhanden	terminal aufgetr.	—	starke Leberschmerzen
anden	—	Lunge, Haut	vorhanden	schwerst. Ikterus	—	Anämie
anden	—	Milz, Wirbelsäule, Schädeldach, rechter Ileopsoas Geschwulst-Thromben i. allen Pfortaderästen	—	—	—	Blutbild!
alog -Wasels	—	—	—	—	—	Leber reichte bis ins kleine Becken,

Versuchen wir nun den vorliegenden Fall mit den aus dem Schrifttum bekannten zu vergleichen, so läßt sich Folgendes feststellen: Der Kranke befand sich mit seinen 55 Lebensjahren gerade in dem Alter, in dem auch der Großteil der früheren Fälle von Hämangioendotheliom der Leber beobachtet wurde. Auch hinsichtlich des klinischen Verlaufs finden sich zahlreiche Parallelen: der schleichende Beginn, die Unklarheit der Symptome, die sich in unbestimmten Sensationen im rechten Oberbauch äußerten, das Vorhandensein einer stark druckempfindlichen Resistenz in der Lebergegend, das Aufgetriebensein des Abdomens, das Auftreten von Ikterus, das ein sehr häufiges Symptom darstellt, die Veränderungen im Blutbefund, schließlich die progrediente Gewichtsabnahme bis zur terminalen Kachexie, das alles sind Erscheinungen, die sich durchaus harmonisch in den Rahmen der Fälle aus dem Schrifttum fügen. Nähere Daten darüber finden sich in der Tabelle (s. oben!). Der ganze Krankheitsverlauf bestätigte in seinem unaufhaltsamen Fortschreiten und dem rasch eintretenden Ende den aus dem Schrifttum bekannten äusserst bösartigen Charakter des Leidens in sehr eindrucksvoller Weise. Daß Metastasen bezw. Anhaltspunkte für ihr Vorhandensein fehlten, spricht nicht dagegen, daß das Hämangioendotheliom der Leber zu den bösartigsten bekannten Geschwülsten gerechnet werden muß. Auch sei darauf hingewiesen, daß Metastasen sich nur in den Fällen von Hachfeld, Kahle, Neubürger und Singer (Fall 2), Orzechowski, Dassel, Puhr, White und in den unsicheren Fällen von Brault und Smith fanden, also in der Minderzahl der Fälle. Nach dem pathologisch-anatomischen Bild läßt sich der beschriebene Tumor in allen wesentlichen Punkten unter die typischen Fälle einreihen. Das makroskopische Bild zeigt auch hier die diffuse Durchsetzung des Lebergewebes mit unscharf begrenzten knotenartigen Herden verschiedener Größe, die das umgebende Lebergewebe nach und nach zum Schwund bringen.

In den Knoten der vorliegenden Beobachtung fanden sich starke Hämorrhagien, wie sie u. a. auch in den Fällen von Fischer-Wasels und Löhlein vorgefunden wurden. Auch die bei unserem Fall sich findenden nekrotischen Bezirke im Geschwulstbereich finden sich bereits im Schrifttum erwähnt, wie im Falle von Hachfeld, bei dem sehr auffiel, daß das Geschwulstgewebe sehr leicht zugrunde ging. Die von uns beobachteten Polymorphien und Atypien im Bau der Geschwulstzellen finden sich fast in allen Arbeiten erwähnt. Daß der vorliegende Fall absolut sicher als Hämangioendotheliom gedeutet ist, geht daraus hervor, daß in den Rand-

partien das Hervorgehen des Tumors aus den Kupfferschen Sternzellen sich deutlich nachweisen ließ. Das Vorkommen von Blutbildungsherden stellt den Fall in eine Reihe mit denen von Fischer-Wasels, Löhlein, Kahle, Gödel (1. und 3. Fall), Schönberg (1. Fall), Neubürger und Singer (1. Fall), Orzechowski und Dassel. Zusammen mit dem raschen Wachstum und dem Verlauf weisen die Zell- und Kernpolymorphien sowie die zahlreichen Mitosen auf den malignen Charakter der Neubildung hin.

Zusammenfassung:

Es wurde ein Fall von primärem multizentrisch auftretenden Hämangioendotheliom der Leber beschrieben. Es handelte sich dabei um einen 55jährigen Mann, in dessen Familienanamnese vielleicht bemerkenswert ist, daß die Mutter leberleidend gewesen sein soll. Die klinischen Symptome deuteten zunächst auf eine entzündliche Erkrankung der Gallenblase und der Gallenwege (Spannung im rechten Oberbauch, subikterisches Aussehen, Druckempfindlichkeit in der Lebergegend, leichtes Fieber). Allmählich steigerten sich die Beschwerden und die Temperaturen wurden höher, sodass man an Leberabszeß dachte. Bei einer Probelaparatomie wurde ein kleiner Knoten aus der Leber excidiert und zur Untersuchung eingesandt. Unter zunehmendem Kräfteverfall kam Patient eine Woche nach der Operation ad exitum. Der nach der partiellen Leichensektion zur Untersuchung eingesandte rechte Leberlappen enthielt eine große Zahl von Knoten, die von verschiedener Größe waren und sich gegen das umgebende Lebergewebe unscharf abgrenzten, zu dessen Druckatrophie führten. Bei der histologischen Untersuchung zeigte sich, daß es sich um einen sehr seltenen primären Lebertumor bösartigen Charakters, ein diffuses Hämangioendotheliom handelt, als dessen Ausgangspunkt die zum R.E.S. gehörigen Endothelien der Leberblutkapillaren, die Kupfferschen Sternzellen anzusehen sind und den man genetisch auf einen embryonalen Bildungsfehler dieser Zellart zurückführt. Der sehr rasch wachsende Tumor zeigte ein ausserordentlich buntes histologisches Bild mit Hämorrhagien, nekrotischen Partien, Zell- und Kernpolymorphien, zahlreichen Mitosen und den für eine Reihe dieser Geschwülste bezeichnenden Befund von Blutbildungsherden der myeloischen Reihe. Anhaltspunkte für das Vorhandensein von Metastasen fehlten. Seinem ganzen Verlauf, besonders aber dem pathologisch-anatomischen Bild nach, fügt sich der Fall harmonisch in die Reihe der bisher beschriebenen diffusen Hämangioendotheliome der Leber ein. Seine besondere Note erhält er dadurch,

daß der Tumor bereits gelegentlich einer operativ gewonnenen Probeexcision zur Untersuchung kam, aber damals noch nicht sicher gedeutet werden konnte, da das histologische Bild zu unklar war.

Literatur.

1) Ackermann, Volkmanns klinische Vorträge Nr. 233/34.
2) Blumberg, Hämangioendotheliom der Leber. Virchows Archiv 1926, Bd. 261 S. 82.
3) Borrmann, Zum Wachstum und zur Nomenklatur der Blutgefäßgeschwülste. Virchows Archiv Bd. 157 und Supplementband.
4) Borst, Die Lehre von den Geschwülsten. Bd. 1, S. 333. 1902.
5) Brault, Sarcomes angioplastiques. Cornil et Ranviers, Manuel d'Histologie pathologique. 1901, 3. Aufl. Zitiert nach Henke-Lubarsch, Handbuch der Speziellen Pathologischen Anatomie und Histologie, Bd. 5 1. Abschnitt Lebergewächse von G. Herxheimer, S. 921.
6) Dassel, Über ein metastasierendes Hämangioendotheliom der Leber. Frankf. Zeitschr. f. Path. Bd. 36 H. 1, 1928, S. 93.
7) Fischer-Wasels, Über ein primäres Hämangioendotheliom der Leber. Frankf. Zeitschr. f. Path. Bd. 12, 1913, S. 399.
8) Gödel, Geschwulstpathologische Beiträge. (Primäres Hämangioendotheliom der Leber). Frankf. Zeitschr. f. Path. Bd. 29, H. 3, 1921.
9) Gödel, Sitzungsbericht. Zbl. f. Path. Bd. 48, 1930, S. 237.
10) Goodale, Haemangioendothelioma of the liver. Arch. of Path. Bd. 9, 1930, 2. Zitiert nach Zbl. f. Path. Bd. 48, 1930, S. 262.
11) Hachfeld, Primärer Leberkrebs . . . . Primäres malignes Hämangioendotheliom der Leber im Bilde einer Leberzirrhose. Inaugural-Diss. Halle 1914.
12) Hamdi, Ein Fall von Coelothelioma epicardii multiplex. Verhandl. der Deutsch. Path. Ges., 24. Tagung, Wien, 1929, S. 281.
13) Hamdi, Luthai u. Schevket, Über 3 seltene Bauchfellgeschwülste (Cysto-, Adeno- und gelatino-Coelotheliom). Zieglers Beitr. f. Path., Bd. 78, S. 248, 1927.
14) Herxheimer, G. Lebergewächse, in Henke-Lubarsch, Handbuch der Speziellen Pathologischen Anatomie und Histologie, Bd. 5/1, Leber, S. 921.
15) Kahle, Über ein Hämogonien und Leukocyten erzeugendes Angio-Sarkom in zirrhotischer Leber. Inaugural-Diss. Jena 1919. Zitiert nach Henke-Lubarsch Bd. 5 1, S. 926.
16) Kirch, E., Über die bösartige Deckzellengeschwulst (Karzinom) des Bauchfells und insbesondere der Scheidenhaut des Hodens. Beiträge zur Path. Anat. und zur allg. Path. Bd. 87, H. 1/2, Festschrift für Gustav A. Pommer.
17) Kirchberg, Über einige seltene cystische und karzinomatöse Tumoren des Peritoneums. Frankf. Zeitschr. Bd. 10, S 290, 1912.
18) Kolaczek, Zeitschr. f. Chirurgie Bd. 9 und 13. Zitiert nach Borst (s. Nr. 2).
19) Kotny, Über ein Hämangioendotheliom in zirrhotischer Leber. Frankf. Zeitschr. f. Path. Bd. 10, H. 1, 1912, S. 20.

20) Lancenowski, Über ein metastasierendes Mesothelioma malignum eines Leistenbruchsackes. Inaugural-Diss. Basel 1928.

21) Löhlein, Über eine eigentümliche Lebererkrankung. Verhandl. der Deutsch. Path. Ges., 13. Tagung, 1909, S. 320.

22) Luthai, Siehe Nr. 13!

23) Ludwig, Zur Pathogenese und systematischen Stellung der Leberkavernome. Zbl. f. Path. 1918, Bd. 28, S. 947.

24) Marchand, Festschrift Virchows Archiv II, 1891.

25) Maresch, Zur Kenntnis der Hämangioendotheliome. Zbl. f. Path. Bd. 24, 1930, S. 958.

26) Marx, Über einen eigenartigen Tumor der Leber. Beiträge zur path. Anatomie und zur allg. Path. 1904, Bd. 36, S. 585. Zitiert nach Henke-Lubarsch S. 922.

27) Nazari, Contr. allo studio dei sarcomi prim. del fegato. Policlinio 1905, Bd. 12. Zitiert nach Henke-Lubarsch S. 922.

28) Neubürger und Singer, Zur Frage der diffusen Hämangioendotheliome der Leber. Frankf. Zeitschr. f. Path. Bd. 35, H. 3, 1927, S. 543.

29) Orzechowski, Über die primären blutbildenden Hämangioendotheliome der Leber. Virchows Archiv Bd. 267, 1928, S. 63.

30) Puhr, Über das sogenannte primäre Hämangioendotheliom der Leber. Zeitschr. f. Krebsforschung Bd. 34, H. 5, 1931.

31) Puhr, Geschwülste und geschwulstartige Bildungen des Retikuloendothels. Ges. der Ärzte Budapest 2. V. 31, zitiert nach Zbl. Bd. 53, S. 405, 1931/32.

32) Schevket, Siehe Nr. 13!

33) Schlesinger, Primäres malignes Hämangioendotheliom in der zirrhotischen Leber. Inaugural-Diss. Frankfurt 1920. Zitiert nach Henke-Lubarsch S. 927.

34) Schönberg, Das Hämangioendotheliom der Leber. Frankf. Zeitschr. f. Path. Bd. 29, 1923.

35) Smith, Four unusual malignant tumors of the liver. Arch. of path. and laborat. med. 1926, Bd. 1, S. 365. Zitiert nach Zbl. f. Path. Bd. 38, 1926.

36) Waldeyer, Zur Entwicklung der Carcinome. Virchows Archiv Bd. 41 und 55.

37) White, Primary haemendotheliosarcoma of the liver. J. americ. med. Association. Kurzer Bericht in Zbl. f. Path Bd. 59, 1933/34, S. 135.

38) Yamane, Med. Zeitschr. der Univ. Fukuoka, Bd. 13, 1920. Zitiert nach Krumbein, Über die Natur der Deckzellen der serösen Häute, untersucht an Hand eines primären Pleurakarzinoms. Virchows Archiv, Bd. 249, S. 400, 1924.

Lebenslauf.

Als Sohn des Polizeiamtmanns Karl Burger wurde ich am 23. I. 12 in Regensburg geboren. Nach 4jährigem Volksschulbesuch trat ich ins Neue Gymnasium Regensburg über, an dessen Realgymnasialer Abteilung ich im Frühjahr 1931 die Reifeprüfung bestand. Vom Sommersemester 31 bis Sommersemester 36 einschließlich studierte ich in Erlangen Medizin und bestand dort am 6. November 36 die Ärztliche Prüfung.

Es ist mir eine angenehme Pflicht an dieser Stelle Herrn Prof. Dr. Kirch meinen Dank auszusprechen für die Überlassung des Themas und die Förderung, die er meiner Arbeit angedeihen ließ. Mein Dank gilt auch Herrn Dr. Döring vom Pathologischen Institut für die Unterstützung bei Anfertigung der histologischen Präparate. Nicht zuletzt möchte ich Herrn Chefarzt Dr. Ritter, Regensburg meinen Dank aussprechen für die Überlassung der klinischen Unterlagen des Falles.